

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 124

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

Diagnostic de la Fièvre ondulante

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

RAOUL-ROBERT DÉCHET

Né le 12 mai 1893, à Meaulne (Allier)



LYON

IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

Diagnostic de la Fièvre ondulante

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. LEPINE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales	ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique	FABRE
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique bio.logique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	POLICARD
Anatomie pathologique	DOYON
Médecine opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale.....	PAVIOT
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P.)
	PIC
	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe.....	VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Urologie	GAYET
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	CADE	COTTE	CORDIER
COMMANDEUR	GUILLEMARD	DUROUX	ROUBIER
NOGIER	GARIN	HOVELACQUE	FAVRE
BRETIN	SAVY	TRILLAT	MURARD
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE	GRAVIER, chargé
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	des fonctions

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. ARLOING, Président; M. GUIART, Assesseur.
MM. GARIN et THEVENOT LUCIEN, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

Diagnostic de la Fièvre ondulante

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Janvier 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

RAOUL-ROBERT DÉCHET

Né le 12 mai 1893, à Meaulne (Allier)



LYON
IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PÈRE. — A MA MÈRE.

Intime témoignage de ma profonde
affection et de ma grande reconnais-
sance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE GLORIEUSE DE MES CAMARADES

MORTS POUR LA FRANCE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

Professeur de Médecine expérimentale et comparée

Qui nous a fait le grand honneur de vouloir bien présider cette thèse. Qu'il veuille bien recevoir ici l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A M. LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE FOURCADE

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé militaire

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré ce travail et nous a si aimablement aidé de ses conseils. Nous lui adressons tous nos remerciements et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MES JUGES

A MES CHEFS. — A MES MAÎTRES.

INTRODUCTION

La fièvre de Malte avait été signalée, il y a une dizaine d'années, dans les départements du Midi de la France. Simond, Aubert, Blanchard et Arlo avaient montré, en 1909, que la fièvre méditerranéenne n'était pas rare à Marseille. Aubert, Cantaloube, Thibault, décrivirent, en 1909-1910, une forte épidémie dans le département du Gard. En 1910, Lagriffoul et Roger relatèrent une autre épidémie dans le département de l'Hérault. Bien mieux, des cas furent signalés à Paris par Wurtz, Danlos, Tanon, Auclair et Braun.

Bref, en 1911, la distribution géographique de la fièvre de Malte en France était la suivante : Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault, Aude, Tarn, Pyrénées-Orientales, Aveyron, Vaucluse, Var, Alpes-Maritimes, Basses-Alpes, Drôme, Isère, Rhône, Puy-de-Dôme, Seine, Seine-et-Marne, Somme.

Chaque jour apportait une preuve nouvelle de l'extension du mal, ou plutôt, à mesure qu'on apprenait à mieux le connaître, on le dépistait un peu partout. Le jour paraissait proche, où chaque département aurait apporté son contingent à la maladie.

Or, depuis la guerre, les publications sur ce sujet sont

devenues très rares. A peine quelques cas ont-ils été signalés sur le front français par M. Rist.

Pourtant, cette infection, originaire de l'Orient méditerranéen, endémique sur les côtes de la mer Egée et dans les îles grecques, aurait dû faire des victimes parmi les soldats de notre armée d'Orient.

Dans le même ordre d'idées, nous avons en vain cherché à savoir si les troupes hindoues, qui ont séjourné en France, pendant si longtemps, et qui ne consommaient, conformément à leurs rites religieux, que de la viande de chèvre, n'ont pas été atteintes de mélitococcie et ne l'ont pas disséminée au hasard de leurs cantonnements.

Beaucoup de personnes autorisées expliquent le silence brusque qui s'est produit dans la littérature médicale à ce sujet, en disant que si on n'a pas signalé davantage de cas, c'est qu'on ne les a pas suffisamment recherchés, car le diagnostic de cette affection n'est pas, la plupart du temps, de ceux qui s'imposent ; il faut y songer et être en tous lieux persuadé de sa possibilité.

Quoiqu'il en soit, nous avons récemment observé à Lyon, dans le service de M. le médecin-major Fourcade, deux cas de fièvre ondulante, l'un contracté en France, l'autre dans les pays occupés du Levant ; nous les rapportons ici. Le diagnostic de l'un a été difficile au point de vue clinique ; quant à l'autre, typique en apparence, un laboratoire insuffisamment outillé n'a pas pu nous en donner la confirmation. C'est ce qui nous a incité à faire une sorte de revision générale du diagnostic, somme toute si mal connu en pratique, de cette mala-

die. Notre but est donc bien modeste, et l'imperfection flagrante de ce peu prétentieux travail n'a d'excuse que la rapidité avec laquelle nous sommes obligé de terminer nos études théoriques.

CHAPITRE PREMIER

Le diagnostic clinique de la Fièvre ondulante

I. — OBSERVATION

Br..., classe 1920, 14^e section d'infirmiers militaires, domicile civil à Saint-M. (Ardèche), entre à l'hôpital Desgenettes, le 10 juin 1920, « en observation ».

Pas d'antécédents pathologiques héréditaires. En octobre 1919, Br... a eu une pleurésie (?) gauche ; il a toussé beaucoup pendant tout l'hiver et s'est plaint constamment depuis cette époque de points de côté et de douleurs diffuses à gauche.

Au début du mois de juin, a eu plusieurs accès de fièvre et de violents maux de tête. A été vacciné le 23 mars 1920 contre la fièvre typhoïde.

Le malade a une bonne constitution. Son visage est émacié ; à la base du thorax, à gauche, se voit la trace d'anciens sinapismes. La température se maintient en plateau aux environs de 39° à 40°.

A la percussion du thorax, on trouve une légère matité à la base gauche : le murmure vésiculaire est légèrement obscurci à ce niveau, mais il n'y a pas de signes de symphyse ou d'épanchement pleural.

Le cœur et l'appareil circulatoire sont normaux.

Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Rien de particulier dans l'appareil digestif et ses annexes ; légère hypertrophie de la rate.

On songe à une affection typhoïde ou paratyphoïde.

Le 12 juin, une hémoculture en bouillon est pratiquée : elle est négative. Le 17 juin, nouvelle culture du sang en bile sans plus de résultat.

Le 20 juin, la température est descendue progressivement aux environs de 38° et s'y maintient. Les taches rosées n'apparaissent pas. L'ensemble ne correspond guère à une affection du genre typhoïde et on se contente du diagnostic d'attente d' « infection à germe non isolé. »

Les jours suivants, la température remonte légèrement. La constipation devient opiniâtre ; le malade se plaint de douleurs dans les genoux et la région lombaire. Le mois de juin s'achève et l'état est stationnaire.

Ces douleurs articulaires et la légère hypertrophie de la rate attirent l'attention ; l'examen attentif de la courbe de température donne des doutes. L'interrogatoire plus serré apprend que Br... est cultivateur : il a chez lui des chèvres avec le lait desquelles il fait des fromages qu'il consomme. Un séro-diagnostic est demandé dans les premiers jours de juillet ; une double réaction est faite : elle est négative pour l'Eberth et positive à 1/50 pour le melitensis.

En somme, nous avons eu affaire à une fièvre de Malte à évolution fruste, où l'on ne retrouve que la fièvre, une très légère hypertrophie de la rate et des douleurs articulaires. Pas de sueurs, pas d'orchite, pas de larges ondulations. Trois semaines d'évolution ont été nécessaires pour orienter le diagnostic. Aurions-nous pu faire celui-ci plus tôt ? C'est ce qui nous a incité à rechercher, chez les différents auteurs, des indications à ce sujet.

II. — DIAGNOSTIC

C'est une sorte de lieu commun de répéter que la symptomatologie de la fièvre de Malte est si variable que la clinique est obligée d'avoir recours au laboratoire pour la diagnostiquer. Dans cette maladie véritablement protéiforme, dit-on, aucun symptôme n'acquiert un caractère suffisant de stabilité ou de constance pour permettre, en dehors de la notion d'épidémie, de la dépister à coup sûr.

Cela est vrai en un sens, mais, mis sous cette forme, c'est l'impuissance complète de l'observation clinique qui est affirmée. Or, si celle-ci est incapable de donner une précision absolue, c'est elle néanmoins qui guide vers les réactions de laboratoire appropriées. Aussi importe-t-il de savoir distinguer sous le masque de cas atypiques de maladies diverses, les éléments cliniques qui trahissent la nature intime du mal.

La symptomatologie propre de la mélitococcie se compose essentiellement de sueurs, de douleurs, de troubles intestinaux (constipation surtout), d'asthénie et d'ondulations de la fièvre. Semblablement étayé, le diagnostic serait chaque fois immédiatement posé. Mais, tout d'abord, il faut remarquer que, pour être au complet, ce groupe symptomatique sera nécessairement tardif, voisin de la convalescence, d'où un diagnostic hésitant pendant les phases aiguës. D'autre part, un ou plusieurs termes peuvent manquer, laissant à la période d'état une physionomie banale.

Mais ce qui complique surtout le problème, ce sont

les localisations de la maladie. La fièvre de Malte n'est pas, en effet, une maladie d'allures franches, elle se dissimule sous le masque d'affections courantes et, comme le dit Cantaloube, est polymorphe beaucoup plus par ses lésions que par ses symptômes. Aussi le diagnostic différentiel est-il de la plus grande importance.

Fièvre typhoïde, tuberculose, grippe, congestion pulmonaire, fièvre récurrente sont les affections le plus souvent simulées et, de telle façon que la confusion, au moins au début, est impossible à éviter. Néanmoins, dans la plupart des cas, il existe des indices qui permettraient au clinicien de s'orienter beaucoup plus précocement et parfois même d'acquiescer la certitude clinique, s'il avait présente à l'esprit la possibilité de la méliotococcie.

III. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1° La fièvre typhoïde

La courbe thermique spéciale, les taches rosées, la diarrhée, la douleur dans la fosse iliaque droite, sont les attributs de la fièvre typhoïde. Les rechutes, la constipation, les sueurs appartiennent surtout à la fièvre de Malte. Evidemment, la fièvre continue qu'est la dothiéntérie, offre dans sa forme peu de ressemblance avec les ondulations de la fièvre méditerranéenne, mais il faut remarquer que la caractéristique de la courbe de cette dernière ne s'accuse qu'au bout de quelques

semaines. Les taches rosées ont été trouvées par nombre d'auteurs dans la mélitococcie. Si dans cette dernière la constipation est habituelle, il n'en est pas moins vrai que l'on peut observer de la diarrhée et même, surtout dans les cas graves, d'après Bruce, des évacuations de matières marbrées de sang. Des épistaxis, des entérorrhagies peuvent encore rendre la confusion plus facile. La douleur et les gargouillements dans la fosse iliaque droite ne sont pas absolument spéciaux à la typhoïde. Quant aux sueurs la fièvre « typhoïde sudorale » de Jaccoud indique suffisamment qu'elles peuvent s'observer dans les deux affections.

S'ensuit-il pour cela que la confusion soit impossible ? Sans doute, dans quelques cas rares, où la simulation arrive à la perfection, la confusion au premier abord est imminente, mais au bout de peu de temps, on s'aperçoit par un examen minutieux que cette pseudo-typhoïde a des allures bizarres, anormales même.

Malgré une température élevée, la stupeur n'apparaît pas le moins du monde, le malade n'est pas obnubilé, et puis, tantôt ce sont les ulcérations de Duguet qui n'apparaissent pas sur le pharynx, tantôt ce sont les taches rosées qui n'existent pas, tantôt encore, c'est l'interrogatoire qui révèle un début insidieux : le malade ne s'est alité qu'après plusieurs frissons légers et quelques semaines d'inappétence ; tantôt enfin, c'est la splénomégalie véritablement bien précoce pour une typhoïde. La notion de fièvre méditerranéenne commence alors à se faire jour ; un interrogatoire serré remonte à l'étiologie et le laboratoire balaye les dernières indécisions. Bien entendu, à défaut de séro-

réaction, à mesure que l'affection suit son cours, elle laisse percer son mystère et après quelques semaines, trop de détails accumulés interdisent l'erreur.

2° La Tuberculose

Un diagnostic, certainement très délicat, est celui de ces formes septicémiques de la tuberculose, qui se présentent sous le type de la typho-bacillose de Landouzy, dont l'existence a été confirmée et complétée par les recherches de Jousset sur les bacillemies pures. Elles atteignent, par ordre de fréquence décroissante, la première enfance, la deuxième enfance, l'adolescence, rarement l'âge adulte. Elles procèdent par poussées septicémiques à forme typhoïde, avec augmentation légère du volume de la rate. Le diagnostic est malaisé, car aucune localisation n'est appréciable. Mais la fièvre est élevée, tenace, à type continu, très peu oscillante et accompagnée d'une forte tachycardie. En outre, la véritable bacillemie est rare ; de plus, elle est toujours fugace et les localisations ne tardent pas à apparaître.

Dans d'autres cas, durant des mois entiers, on observe des malades en proie à une fièvre vespérale avec rémission matutinale, à des sueurs, à de l'amaigrissement, de l'asthénie : tout l'état général répond au diagnostic de tuberculose au début. L'amaigrissement surtout fait des progrès rapides, mais il est rare qu'une localisation habituelle de la fièvre ondulante ne vienne pas mettre sur la voie du diagnostic.

Dans d'autres cas encore plus troublants, la fièvre de Malte simule la tuberculose d'une façon plus aiguë. Les symptômes pulmonaires dominent, les signes de congestion s'affirment et l'auscultation décèle l'existence de cavernes. Mais, un beau jour, les signes physiques s'amendent avec rapidité ; soudain le malade ne crache plus, ne tousse plus, et l'on assiste avec stupéfaction à la guérison d'un tuberculeux cavitaires avancé. Et il ne faut pas croire que ce soient là des cas d'une grande rareté puisque le terme de « phtisie méditerranéenne » a dû être créé pour les stigmatiser.

3° Le Rhumatisme

Avec le rhumatisme articulaire aigu, la confusion est fréquente. Comment penser à la fièvre de Malte devant un malade dont les genoux ou les chevilles sont distendus par un épanchement, dont la température est élevée et qui présente des sueurs abondantes ?

Cependant l'examen montre tantôt que l'épanchement médiocre est disproportionné avec l'intensité des douleurs accusées par le malade, tantôt que l'inflammation des articulations ne correspond pas non plus à l'état général. L'interrogatoire révèle que le début n'a pas été brusque ; le salicylate, loin d'avoir une action curative, peut provoquer des vomissements, des sueurs profuses, une fatigue extrême (Cantaloube). Le cœur ne se laisse pas mordre. En outre, le rhumatisme articulaire aigu franc est plus généralisé que ne le sont les arthrites méditerranéennes.

4° La Grippe

La grippe, surtout au début, a des allures plus violentes que la mélitococcie. Le diagnostic sera facilité quelquefois par la rapidité d'évolution et la prédominance de troubles pulmonaires, qui sont loin de marquer dans cette dernière la fréquence qu'elles réclament à la grippe.

En outre, l'habitus du malade n'est pas le même ; dans la fièvre de Malte l'asthénie est tardive, le malade n'a l'air malade que lorsqu'il cesse de l'être (Cantaloube), tandis que le grippé n'attend pas la guérison pour porter sur ses traits la trace de son mal.

5° Le Paludisme

Quelquefois, le plateau qui couronne la vague thermique de la fièvre ondulante est coupé de rémissions matinales qui donnent à la maladie l'allure d'une fièvre paludéenne intermittente quotidienne. Mais, la quinine, loin d'agir, provoque des sueurs et des ascensions thermiques (Cantaloube). La recherche de l'hématozoaire est négative. D'ailleurs, malgré tout, les accès présentent bien rarement leurs stades caractéristiques ; la courbe de température, incertaine, folle, jure avec la silhouette géométrique des tracés paludéens. Dans le paludisme chronique, l'hypertrophie de la rate est bien plus marquée.

6° Affections génitales

L'orchite méditerranéenne, signalée par de nombreux auteurs, semble égaler par sa fréquence celle de la blennorrhagie, des oreillons ou de la variole. Mais ces affections ne présentant pas la moindre ressemblance avec la fièvre de Malte, la localisation testiculaire contribue à fixer le diagnostic au lieu de l'égarer.

7° Affections du système nerveux

Les névralgies, les névrites, les douleurs pseudo-rhumatismales, la sciatique désolent pendant de longs mois la vie du convalescent. Cet état douloureux des dernières phases contraste avec l'euphorie fréquente qui accompagne l'hyperthermie des premiers jours. Il faut noter la prédilection remarquable pour l'articulation sacro-iliaque.

8° Autres affections

Il est quelquefois difficile de distinguer la fièvre de Malte des fièvres intermittentes symptomatiques des septicémies et des pyohémies. L'abcès du foie, notamment, chez un ancien dysentérique, porte aux erreurs de diagnostic.

La fièvre récurrente est caractérisée d'abord par un début remarquablement brutal, par des accès à forme typhoïde avec tuméfaction de la rate, par un retour brusque à la santé, enfin par la fréquence de complications telles que l'ictère, la rupture de la rate. La notion d'endémicité est d'un grand recours.

La piroplasmose humaine, ou Kala-Azar, endémique dans l'Assam est caractérisée par une fièvre intermittente ou remittente d'une durée de plusieurs mois, par une hypertrophie considérable de la rate et du foie. Le diagnostic est fait par la recherche du *Piroplasma* Donovanii.

9° Formes ambulatoires

Si le diagnostic des états aigus est souvent difficile, comment qualifier les cas ambulatoires où les malades, promenant leur affection sur tous les chemins, ne trouvent une compensation à la longueur de leur mal que dans la bénignité des symptômes ? Ici, la chasse aux moindres renseignements doit être érigée en système.

La fièvre, qui passe généralement inaperçue, devra être mise en évidence par des températures prises de deux heures en deux heures. Ainsi on découvre quelquefois une pointe de clocher à 39°6 chez des méditerranéens qui se promènent, mangent et dorment (Cantaloube). L'infection générale étant ainsi reconnue, il faut éliminer soigneusement la typhoïde ambulatoire ou les tuberculoses viscérales cachées qui prêtent à confusion.

La splénomégalie, précieuse quand on la constate, est le plus souvent inappréciable ; il n'y a pas de parallélisme entre l'augmentation du volume de cet organe et la gravité des cas. Il faut éliminer la typhoïde, le paludisme, la leucémie.

Les douleurs font hésiter chez un ambulatoire asthénique ; elles ont un caractère erratique et s'associent

à des troubles névralgiques. L'interrogatoire révèle l'absence de refroidissement, de traumatisme ou d'intoxication dans l'étiologie. La localisation sur l'interligne sacro-iliaque, si fréquente, doit faire naître des soupçons.

A noter encore les œdèmes fréquents, simulant un embonpoint auquel le malade ne se trompe pas, les desquamations furfuracées ou en placards, ne respectant pas les mains, faciles à constater chez les ouvriers agricoles dont la peau est brunie au soleil, les chutes de cheveux qui désolent les femmes. Il faut encore ajouter à tout cela la notion, sinon d'épidémie ou d'endémie qui est trop caractéristique à elle seule, tout au moins celle d'épizootie ou d'enzootie chez les chèvres, les brebis, et la coïncidence de la mise-bas ou de l'avortement chez ces animaux, avec une recrudescence de la maladie.

CHAPITRE II

Le diagnostic de la Fièvre ondulante au laboratoire

I. — OBSERVATION

Gh..., classe 1918. Dix mois d'Orient depuis avril 1919.

Hospitalisé à Scutari le 5 février, quitte l'hôpital le 16 quoique encore fatigué, pour venir en permission.

Le 22 février, accès de fièvre en arrivant à Venise ; prend de la quinine qui augmente l'hyperthermie et provoque des sueurs.

Le 26 février, en gare de Lyon, nouvel accès : le malade est hospitalisé à Desgenettes.

On constate des sueurs abondantes, du tremblement, de la desquamation des doigts, une éruption légèrement pétechiale autour du cou et à la face interne des cuisses. Il y a de la péricéphalite ; la rate est assez grosse, douloureuse.

Le paludisme est rapidement éliminé par la recherche négative des hématozoaires faite à plusieurs reprises.

Le 10 mars, apparition d'un point de côté à la base gauche, avec légère submatité et égophonie nette : une fonction exploratrice ne ramène rien. Le malade accuse des fourmillements dans tous les membres.

Le 11 mars, présence d'une disque d'albumine dans les

urines; le point de côté et l'égophonie subsistent. On n'entend pas les bruits du cœur au niveau du cinquième espace, à droite du sternum. En arrière, matité suspendue à gauche. On croit qu'il s'agit d'un signe pseudo-pleurétique d'origine péricardique; les bruits du cœur sont sourds, le rythme est embryo-cardique.

Le 17 mars la radioscopie montre que les champs pulmonaires sont un peu moins transparents que chez un sujet normal. Le cul-de-sac pleural gauche s'éclaire bien, le droit est légèrement bouché. L'aire cardiaque est moyenne; le diaphragme a une mobilité très diminuée.

Des douleurs de polynévrite apparaissent: le malade accuse de violents picotements au niveau des membres supérieurs et des doigts.

Le 24 mars, nouvelle crise avec sueurs profuses. La rate augmente légèrement de volume. L'hypocondre droit est douloureux à la palpation. La polynévrite augmente avec phénomènes sensitifs sans troubles-moteurs.

Nous avons pratiqué les examens bactériologiques suivants (en dehors de la recherche des hématozoaires faite au début):

Le 2 mars, hémoculture en bouillon qui reste stérile.

Le 4 mars, séro-diagnostic de Wright qui reste négatif à 1/50° et à 1/100° au bout d'une heure.

Le 6 mars, nouvelles hémocultures en bouillon et en bile qui demeurent également stériles.

Le 10 mars, une inoculation au cobaye ne donne pas de résultat au bout de dix jours.

Le 18 mars, nous tentons le séro-diagnostic de Weill-Félix avec le *Proteus* × 19 qui reste négatif à 1/100°, 1/200°, 1/300°.

En résumé, dans cette affection fébrile intermittente, l'identité de la fièvre de Malte paraissait être démasquée cliniquement par les sueurs, sueurs d'ailleurs augmentées ou même provoquées par la quinine (Cantaloube), la desquamation, les éruptions cutanées, l'augmentation de volume de la rate, les épanchements

sérieux, la durée de l'affection avec ses rechutes, aboutissant à des phénomènes de polynévrite.

Nous avons été étonnés que le laboratoire ne confirme pas un diagnostic appuyé de telles bases. C'est pourquoi nous avons repris la question du diagnostic de la fièvre ondulante au laboratoire, et, sans entrer dans des détails qui seront exposés plus loin, disons tout de suite que nous nous sommes aperçus que la séro-agglutination de Wright, la plus importante des épreuves, n'avait pas été faite avec toute la rigueur de technique qu'elle doit comporter ; entre autres défauts, au lieu de nombreuses races de *melitensis* nécessaires, nous avons opéré sur le seul échantillon que possédait le laboratoire.

II. — RECHERCHE DE LA PRESENCE DE L'AGENT PATHOGENE DANS L'ORGANISME

La recherche de la présence de l'agent pathogène dans l'organisme est le procédé le plus important. Sa valeur semeiologique, absolue quand il réussit, s'impose d'autant plus qu'on a dit qu'à côté du véritable *melitensis* existent des germes offrant les mêmes caractères morphologiques et culturels, qui ne se différencient que par les réactions d'immunité, et sont non moins susceptibles de causer une maladie présentant le même tableau symptomatique que la véritable *mélicoccie*.

Malheureusement, cette méthode est très aléatoire et en réalité peu pratique pour des raisons tenant, les

unes, à diverses circonstances inhérentes au microbe lui-même, les autres dépendant de son mode de distribution dans l'organisme.

On peut rechercher le microcoque dans la pulpe de la rate, dans le sang circulant, dans certains produits d'excrétion. Mais beaucoup de ces derniers ne peuvent pas être utilisés en pratique courante, étant données la présence tardive et la fugacité du microbe dans les excréta d'une part, et, d'autre part, les difficultés de la technique lorsqu'il s'agit de substances souillées d'autres espèces microbiennes qui poussent avec exubérance dans les milieux cultureux ; l'isolement spécifique, dans ces conditions, est à peu près impossible. Signalons simplement, pour mémoire, les recherches exceptionnelles en médecine humaine du mélitensis dans la salive et les crachats (Spagnolio, Fiorentini), dans le mucus vaginal, le lait, les déjections (Eyre, Naught, Kennedy).

1° Recherche du *Micrococcus melitensis* dans la pulpe splénique

Dans cet organe, le microcoque est toujours très abondant. C'est ainsi que Bruce a obtenu son isolement dans les premiers cas étudiés bactériologiquement.

La fonction de la rate permet d'isoler, avec une sûreté particulière, le microbe pendant les accès fébriles. Mais c'est là un procédé dangereux entre des mains non spécialement exercées.

Le maximum de sûreté, pour éviter la déchirure de l'organe sera atteint si la rate est suffisamment aug-

mentée de volume pour dépasser les fausses côtes et être ainsi facilement délimitée ; le malade devra être étendu et suspendre sa respiration pendant la petite opération ; on se servira d'aiguilles neuves de deux millimètres de diamètre environ. Entre les mains d'un opérateur expérimenté, le danger de ces fonctions n'est peut-être pas très grand ; néanmoins c'est là un procédé tout à fait exceptionnel pour le simple praticien.

2° Recherche du *M. melitensis* dans l'urine

L'élimination du microcoque par l'urine est la règle dans la fièvre méditerranéenne, non pas seulement dans les cas graves, mais dans les cas bénins et même chez des personnes d'une bonne santé apparente.

Ce procédé de recherche est de toute importance au point de vue de la prophylaxie de la maladie, car l'élimination persiste parfois des mois après la disparition de la fièvre (Shaw). Mais, de même que pour la fièvre typhoïde, la bactériurie n'apparaît qu'au commencement de la convalescence ou durant les derniers stades fébriles, si bien que la valeur diagnostique du procédé est nulle, sinon au point de vue du diagnostic rétrospectif.

Pour opérer avec le plus de chances de succès, on recueille aseptiquement l'urine, on centrifuge et on ensemence sur des boîtes de gélose nutritive tournesolée. Avant de centrifuger, il est avantageux d'ajouter, à l'exemple d'Horrocks, un peu de sérum immunisant, de grande valeur pour agglutiner le microcoque en grumeaux qui se déposent plus facilement. On fait incubé

les plaques à 37° et on les examine sept jours de suite. Les colonies suspectes sont transportées dans des tubes de gélose, et l'identification est faite au moyen d'un sérum spécifique facilement obtenu chez le lapin par injections intraveineuses de cultures mortes.

D'après Kennedy, les urines de nuit sont plus riches en microbes. Fréquemment le microcoque apparaît dans l'urine soudainement par grosses quantités ; il faut alors diluer pour que, sur les plaques de séparation, les microbes soient suffisamment isolés.

3° Recherche du *M. melitensis* dans le sang en circulation

La recherche du *Micrococcus melitensis* dans le sang en circulation est la meilleure méthode. C'est elle qui donne le plus fort pourcentage de résultats positifs : 82 % d'après Gilmour, 56 % d'après Zammit, 68 % d'après Shaw, 82 % d'après Bassett-Smith.

Mais quelquefois, la bactériémie est très peu marquée dans la fièvre méditerranéenne, ce qui explique les échecs de l'hémoculture. D'autre part, il nous manque pour le *Micrococcus melitensis* des moyens d'enrichissement comparables à la bile et aux sels biliaires pour le bacille d'Eberth.

Quelle quantité de sang faut-il ensemer ? Gilmour et Zammit obtiennent des cultures avec des quantités de sang variant entre 0,1 cmc. et 4 cmc. et constatent que l'incubation de la culture qui suit l'ensemencement du sang est de durée d'autant plus courte que la quantité de sang minima suffisante est plus faible. Souvent,

un dixième de centimètre cube de sang donne une culture, alors que 4 cmc. n'en donnent pas ; c'est là le phénomène paradoxal du « bond » qui tient simplement à la rareté du germe dans le sang. En général, la quantité de sang prélevée n'est jamais inférieure à cinq centimètres cubes.

Le succès dépend encore du moment où on fait l'extraction. D'anciennes études de Zammit, confirmées depuis, tendent à prouver que le plus grand pourcentage de résultats positifs s'obtient en recueillant le sang pendant l'acmé de l'accès et à des températures d'au moins 39°. Les statistiques montrent d'ailleurs que la présence du microcoque est plus fréquente dans le sang au cours de l'après-midi, où la température est plus élevée, que pendant la matinée. Il n'y a aucun rapport entre l'existence du microbe dans le sang périphérique et le pouvoir agglutinant du sérum.

La prise de sang se fait suivant la technique habituelle, par ponction aseptique d'une des veines du pli du coude, de la partie antérieure du poignet ou de la saphène à la malléole.

On se sert d'une seringue stérilisée de 5 cmc. et on ensemence dans un ballon contenant 100 cmc. de bouillon de viande ou de bouillon ascitique légèrement acide. Eyre trouve préférable de rendre le sang incoagulable en introduisant préalablement dans la seringue quelques gouttes de citrate de sodium à 10 %.

Une autre technique, due à Zammit, réunit l'élégance à la commodité. Cet auteur stérilise en un tube bouché de coton, de minces effilures de verre de quelques centimètres de longueur ; le lobule de l'oreille est savonné,

puis stérilisé à l'alcool ; un coup d'épingle flambée fait sourdre une gouttelette de sang qui monte par capillarité dans une des effilures tenue à l'aide d'une pince flambée. L'effilure est aussitôt immergée dans un ballon de bouillon.

Le ballon est porté à l'étuve pendant six ou huit jours ; le développement est quelquefois très tardif. A partir du troisième jour de l'incubation, on fait journellement des sous-cultures en milieux solides, tels que la gélose ordinaire ou la gélose glycérinée.

Les colonies sont susceptibles d'être identifiées par leurs caractères morphologiques et culturaux et surtout par l'agglutination par un sérum spécifique fortement agglutinant.

Basset-Smith isole ainsi 16 fois le microcoque du sang de 24 malades ; Lemaire, à Alger, compte 9 succès sur 9 essais ; Gilmour, sur 45 cas, a 36 succès.

III. — RECHERCHE D'ANTICORPS SPECIFIQUES DANS LE SERUM

La recherche de l'agent pathogène dans l'organisme, étant données les incertitudes qu'elle comporte, a été détrônée en pratique par la recherche des réactions d'immunité. Cette dernière, en effet, est beaucoup plus facile ; le praticien n'a qu'à recueillir dans un récipient quelques centimètres cubes de sang et à l'envoyer ensuite au laboratoire.

Les réactions d'immunité offrent en outre l'avantage de pouvoir être utilisées à n'importe quelle période de

la maladie, à l'exception peut-être des quatre ou cinq premiers jours. Pendant la convalescence encore, elles permettent de faire un diagnostic rétrospectif.

1° Séro-réaction de Wright

Après la découverte de Bruce, Wright annonce en 1897 l'existence d'une agglutinine spécifique permettant la recherche d'une séro-réaction, et cette découverte fut accueillie avec d'autant plus de faveur que déjà de nombreux cas de *Melitococcie* avaient été signalés en dehors des limites géographiques primitives.

Ce fut la période d'engouement ; les résultats obtenus étaient tellement sensibles et précis que si la réaction était positive pour un même sérum en même temps que celle de Widal, on n'hésitait pas à reconnaître l'association des deux maladies, ou plutôt la présence de l'une des deux maladies chez un ancien porteur de germes de l'autre ayant évoluée quelques mois ou quelques années auparavant.

Mais la période de réaction ne se fit guère attendre.

En présence de partisans enthousiastes se dressèrent des ennemis irréductibles, tels que Konrich, Rousseau, Laticelli, Nicolle et Conte, Vallet, Nègre et Raynaud, Siredèy, Laplanche, Laforgue. Ces nombreux observateurs prouvèrent que la séro-réaction de la fièvre ondulante n'était pas aussi fidèle que la séro-réaction de l'infection typhoïde.

L'adoption d'une séro-réaction suppose, en effet, satisfaites deux conditions principales :

1°) Le microbe de culture n'est pas agglutiné par

un sérum normal ni par le sérum d'un malade atteint d'une autre infection ;

2°) Le microbe de culture est agglutiné par le sérum de tous les malades atteints de l'affection dont il est l'agent causal.

Si nous examinons la première de ces propositions, nous voyons d'abord qu'il est difficile de reconnaître un sérum normal ; quel est l'organisme qui n'a pas été atteint d'une infection quelconque ? On a même été jusqu'à supposer que le genre d'alimentation suffisait à modifier la teneur du sérum en agglutinines variées. Or, la question, aujourd'hui, est bien réglée ; dans des états variés, pseudo-normaux ou infectieux, il existe des coagglutinines actives vis-à-vis du *Micrococcus melitensis*. Il en existe chez des apyrétiques, mais surtout chez des fébricitants, ainsi que le démontrèrent Critien pour la tuberculose, Lagriffoul, Arnal, Roger pour la fièvre typhoïde, Nicolle et Conte pour le typhus exanthématique, Bantley pour le Kala-Azar, Saïssawa, Carrieu et Anglada pour les sérums normaux.

La spécificité de la séro-réaction était donc fortement amoindrie ; elle allait être reléguée au deuxième plan lorsque les travaux de Nègre et Raynaud vinrent montrer que les agglutinines non spécifiques étaient thermolabiles, tandis que les autres résistaient à l'inactivation produite par un chauffage du sérum à 56 % pendant une demi-heure.

Cette importante démonstration a été confirmée par Saïssawa, Carrieu et Anglada, Vallet et Rimbaud.

La découverte des bactériologistes de l'Institut Pasteur de Tunis règle donc la question des coagglutinines

et empêche leur confusion avec l'agglutinine spécifique.

Toutefois, quelques cas, rares à la vérité, ont montré que l'inactivation du sérum des malades avait anéanti entièrement son action agglutinante sur le microcoque : un cas a été signalé par Anglada, un autre par Cantani, et, dans les deux cas, l'hémoculture fut positive. Une observation analogue a été faite par Vallet et Rimbaud sur le sérum d'animaux immunisés artificiellement par injections de cultures mortes.

Etant donnée la rareté de ces cas, on peut dire que l'utilité pratique de l'inactivation préalable proposée par Nègre et Raynaud, n'est pas détruite, mais, néanmoins, que la valeur de la méthode se restreint.

En outre, on a vu que le chauffage du sérum une demi-heure à 56°, abaissait le taux du pouvoir agglutinant des sérums spécifiques. Ceci n'a qu'un inconvénient minime : le champ du séro-diagnostic est simplement rétréci ; on pourra être sûr qu'une agglutination provoquée par un sérum chauffé signale un cas de fièvre ondulante, mais on ne pourra pas dire que l'absence d'agglutination correspond toujours à l'absence de fièvre ondulante.

La seconde de nos propositions vise la question de l'agglutinabilité de tous les *Micrococcus melitensis* par tous les sérums de malades de fièvre ondulante.

Cette question est également résolue aujourd'hui : il n'y a pas un *M. melitensis*, mais il y a des *Micrococcus melitensis*. Dès 1908, Edm. Sergent signalait à Alger l'existence de deux *M. melitensis*, se distinguant de ceux des collections classiques par l'absence d'une agglutinabilité commune ; il les avait appelés « pseudo-

melitensis ». Cette impuissance à se laisser agglutiner par des serums actifs contre d'autres, était irréductible même après des repiquages successifs. En 1914, Nègre et Raynaud reprirent la question et isolèrent chez l'homme une race se distinguant nettement des autres par ses caractères d'agglutinabilité. Elle possède tous les caractères morphologiques et culturels du *M. melitensis*. Comme lui, elle n'a pas d'action sur les sucres, elle ne coagule pas le lait, elle ne donne pas la réaction de l'indol. Chose curieuse, ils identifièrent ce microbe avec l'un des microbes classiques appartenant aux collections de Sir David Bruce ; aussi l'appelèrent-ils « *Micrococcus paramelitensis* Br. » en justifiant le préfixe « para » par l'analogie avec ce qui existe dans les autres familles, tels les *Paradysentériques* » ou les « *Paraméningocoques*. »

Comme confirmation de l'identification du *Paramelitensis* Br., Basset-Smith reconnaît le premier cas de *Paramélitococcie*, en 1913, chez un malade dont la séro-réaction, avec 5 échantillons de *melitensis*, reste négative, tandis qu'avec la race Br., il trouve, avec le sérum chauffé, une agglutination jusqu'à 1/400.

En réalité, les constatations les plus récentes montrent qu'il y a un nombre considérable de variations individuelles et que l'on ne doit pas parler du *Micrococcus melitensis* comme d'un microbe-type, mais spécifier chaque fois de quelle race de *M. melitensis* il s'agit. C'est un fait connu depuis longtemps, que, dans une même espèce bactérienne, la capacité agglutinative varie d'un échantillon à l'autre. D'après les travaux, déjà anciens, de d'Amore, ces différences agglutinatives

sont remarquables pour le melitensis : on trouve depuis les spécimens les plus résistants à l'action des sérums immunisants, jusqu'à ceux qui agglutinent sous l'influence de n'importe quel sérum normal, ou même spontanément dans une solution de chlorure de sodium physiologique. Ces derniers sont évidemment inutilisables pour la séro-agglutination.

L'existence de coagglutinines (ou tout au moins de phénomène que ce vocable traduit plus rapidement), jointe à la variabilité de l'agglutinabilité des différents melitensis, sont responsables d'un grand nombre d'erreurs de diagnostic.

Une fois signalés ces faits de la plus grande portée pour le séro-diagnostic de la mélitococcie, voyons quelles sont les règles générales à suivre dans cette recherche, dont les résultats paraissent, à première vue, si incertains et parfois même contradictoires. Il serait à souhaiter que tous les détails de technique soient fixés, de manière à éviter l'usage de méthodes qui, visant presque toujours à simplifier le travail, sacrifient en même temps la sûreté et la précision des résultats.

a) *Age de la culture*

Les cultures destinées à la réaction d'agglutination doivent être dans un milieu solide et aussi récentes qu'é possible, car les cultures anciennes acquièrent une grande tendance à se laisser agglutiner. La variabilité de développement suivant les échantillons et suivant les habitudes qu'on a données ou laissé prendre aux microbes, ne permet pas d'indiquer un délai fixe. Nous indiquerons simplement comme limites moyennes, de-

puis la première journée de développement apparent (Contani, Bettencourt), jusqu'au 3^e jour (Edm. Sargent).

b) *Races de melitensis*

L'emploi d'émulsions de microcoques tués par le formol, pouvant conserver l'agglutinabilité pendant cinq à six mois, présente l'avantage de pouvoir être maniées sans dangers (Finzi), mais cet usage n'est généralement pas suivi.

Cantani insiste sur le soin qu'il faut apporter dans le choix des races-types, et sur la nécessité de noter, dans chaque observation, le nom et le numéro de cette race.

Il ne faut pas que cette race appartienne au groupe qui agglutine spontanément, ni non plus à un groupe presque inagglutinable. Ces races-types devront avoir été essayées avec des sérums d'animaux préparés au laboratoire et avoir prouvé leur degré de sensibilité moyenne aux agglutinines spécifiques.

c) *Emulsion*

Nombre d'auteurs se rallient encore à la technique de Pfeiffer et Kolle, qui a déjà fait ses preuves durant de longues années de pratique : un centimètre cube de chaque dilution de sérum dans une solution physiologique est versé dans une éprouvette, et là, une anse normale de culture est parfaitement émulsionnée. En France, on suit généralement la technique fixée par l'Institut Pasteur : l'émulsion bactérienne, à la densité voulue, s'obtient en délayant dans 5 cmc. d'eau physiologique une anse de platine (2 m/m de diamètre) d'une culture sur gélose.

d) *Observation*

Un détail de technique, variable pour ainsi dire avec chaque observateur, est celui qui concerne la façon et le moment de lire les résultats. Ainsi, tandis que les uns abandonnent les tubes à la température du laboratoire pendant un laps de temps variable, depuis une heure jusqu'à vingt-quatre heures et plus, d'autres les mettent dans l'étuve à 37° également pendant un temps variable, et d'autres encore combinent les deux méthodes de différentes manières.

Une méthode qui paraît excellente, consiste à mettre à l'incubation pendant deux heures, à 37°, à l'exemple de ce qui se pratique ordinairement pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Ce mode de procéder présente tout au moins un avantage : celui d'écarter un facteur éminemment variable avec la latitude et la saison : la température du laboratoire.

Quant au mode de vérifier les résultats, il est encore variable suivant les examinateurs : les uns, suivant la méthode de Pfeiffer et Kolle, pratiquent uniquement l'examen à l'œil nu ou à l'aide de l'agglutinoscope qui est une loupe faible ; ils prétendent que l'observation microscopique n'est en aucune façon recommandable lorsqu'il s'agit d'un microbe tel que le *melitensis*, de faible dimension et, par-dessus le marché, dépourvu de mobilité, ce qui peut induire en erreur. Pour certains, par contre, et ces derniers sont les plus nombreux en France, l'observation macroscopique ne suffit pas ; il faut y joindre l'observation microscopique. Ce qui importe, avant tout, c'est de ne pas confondre

la sédimentation pure et simple dans le fond du tube avec l'agglutination active que souvent, malgré tout, seul le microscope décèle.

e) *Sérums à éprouver*

La limite minima de la dilution de sérum à employer est difficile à déterminer. Le phénomène de l'agglutination dépend de deux facteurs éminemment variables : la capacité agglutinable du microcoque employé et le pouvoir agglutinant du sérum. On peut dire par exemple qu'une agglutination positive à $1/100$ et même à $1/50$ peut présenter une signification diagnostique précise quand on emploie tel ou tel échantillon de *melitensis*, alors qu'en se servant de tel autre, plus facilement agglutinable, il sera nécessaire de pousser la dilution jusqu'à $1/500$ pour obtenir un résultat sûr. Ainsi s'expliquent les énormes divergences entre les différents investigateurs qui placent cette limite minima depuis $1/20$ (Guthrie), $1/30$ (Wright, Trambusti, Stefanelli), $1/50$ (Nègre), $1/200$ (Carrieu et Anglada), $1/300$ (Bensis, Danloz) jusqu'à $1/2.000$ (quelques auteurs américains). Il convient surtout d'insister sur ce fait : le bactériologiste a besoin de connaître la capacité agglutinative des races sur lesquelles il opère, parce que ce n'est qu'à cette condition qu'il pourra fixer approximativement, pour chacune d'entre elles, la limite à considérer.

Quelle que soit la limite minima assignée, il importe de rappeler la nécessité d'employer toujours une série de dilutions. On assiste ainsi à une gradation régulière du phénomène, ce qui est encore un élément de

sécurité dans l'appréciation des résultats. Du reste, on évite ainsi l'erreur qui pourrait résulter d'une agglutination paradoxale, quelquefois signalée dans le séro-diagnostic de la fièvre méditerranéenne : par exemple, un sérum inactif à 1/50 et donnant à peine des traces d'agglutination à 1/100, détermine une forte réaction à 1/200 et même à 1/500.

f) *Inactivation du sérum*

Reste à considérer la question de l'inactivation du sérum. Il est évident que le chauffage à 56°, réduisant fortement les causes d'erreur, mérite d'être adopté comme règle courante, mais en ayant soin de conserver une petite portion non inactivée, avec laquelle on devra recommencer l'analyse lorsque la première aura donné un résultat négatif. On complique un peu ainsi les manipulations, mais on pare à l'hypothèse possible, quoique rare, où les agglutinines spécifiques auraient été détruites, elles aussi, par l'inactivation.

Enfin, le pouvoir agglutinant du sérum variant considérablement au cours de la maladie, il sera toujours bon, dans les cas suspects, et après un premier séro-diagnostic négatif, de renouveler au moins une fois l'analyse en faisant un nouveau prélèvement de sang.

2° *Vésico-réaction. — Salivo-réaction*

La vésico et la salivo-réaction ont donné, paraît-il, des résultats positifs constants chez tous les malades atteints de fièvre méditerranéenne et des résultats négatifs chez les individus sains ou atteints de maladies différentes (Pollaci et Ceraulo).

Pour la vésico-réaction, il suffit de produire une phlyctène de 2 centimètres de diamètre ; la sérosité, aspirée dans une seringue, est diluée dans du bouillon. Elle agglutinerait à un taux variable entre 1/40 et 1/200.

L'agglutinine se retrouve de même dans la salive. Pollaci et Ceraulo diluaient directement une anse de culture sur gélose dans cinq à vingt gouttes de salive filtrée au préalable. L'agglutination peut se constater également sur la salive diluée, mais à la condition de ne pas dépasser une dilution de 1/20.

L'urine ne contient que rarement l'agglutinine.

La lacto-réaction est surtout utilisée en médecine vétérinaire pour rechercher l'infection chez les chèvres laitières.

3° Réaction de fixation du complément

(Réaction de Bordet-Gengou)

La réaction de fixation du complément peut être utilisée pour le diagnostic de fièvre ondulante. La présence d'ambocepteurs spécifiques dans le sang d'animaux inoculés avec le melitensis, fut démontrée la première fois par Siore, peu de temps après la découverte de Bruce. Bassett-Smith, Pulvirenti, Missiroli, Mohler et Eichoni ont étudié, à ce point de vue, le sérum d'individus atteints, et concluent que la méthode peut s'employer avec avantage. Mais souvent on n'obtient qu'un empêchement partiel de l'hémolyse et ce sont précisément ces différences dans la fonction antigénique des divers échantillons de melitensis (Bassett-Smith, Missiroli) qui déprécient un peu la réaction de fixation du

complément. Néanmoins, cette méthode peut rendre de grands services, car, d'une part, il n'a jamais été démontré que l'agglutinabilité des différents échantillons de *M. melitensis* soit en rapport direct de leur capacité fixatrice, et, d'autre part, les oscillations du pouvoir agglutinant du sérum ne marchent pas toujours de pair avec son pourcentage en ambocepteurs.

Il sera donc tout indiqué d'avoir recours à cette réaction au moins dans le cas où la réaction agglutinante, d'une technique moins compliquée, aura été négative ou aura donné des résultats discutables en raison du faible pouvoir agglutinant du sérum.

Pour réaliser la réaction de Bordet-Gengou, on prépare un mélange de sérum inactivé du malade avec une suspension de *M. melitensis* en solution physiologique (environ 100 millions de microbes par millimètre cube). Cette émulsion aura été préalablement chauffée à 60° pendant une heure. On ajoute le complément : par exemple, du sérum frais de cobaye, et on place le mélange dans l'étuve à 37° pendant une heure et demie. Après ce laps de temps, on ajoute l'émulsion de globules rouges en solution physiologique au 1/20 et le double de la dose dissolvante minima du sérum hémolytique, et l'on place de nouveau les tubes dans l'étuve pendant deux heures.

On procède généralement à la lecture des résultats le lendemain, après avoir laissé les tubes dans une glacière pendant la nuit.

Le système hémolytique le plus couramment employé est le lapin-mouton, avec du sérum frais de cobaye comme complément.

On doit, bien entendu, dans tous les cas effectués les contrôles habituels de la réaction avec les tubes-témoins.

4° Autres réactions

a) *Precipito-réaction*

Des travaux de Luigi-Vigano, il résulte que les extraits de *M. melitensis* donnent un précipité net au contact du sérum de cheval immunisé contre ce microbe. Le précipitogène se montre plus abondamment dans les extraits préparés au bain-marie à 100° que dans ceux préparés à froid. La précipitation se fait encore bien lorsqu'on utilise les extraits d'organes d'animaux ayant succombé à l'infection par le *M. melitensis*. La réaction la plus nette s'obtient avec les extraits de foie et de rate. Elle est moins prononcée avec les extraits de reins, et manque avec ceux du cœur.

Bien qu'il n'y ait pas encore d'essais sérieux avec du sérum de malades, il semble qu'on puisse déjà prévoir, par analogie avec ce que nous savons d'autres infections, qu'elle n'ajoutera probablement rien à la valeur et à la précision du séro-diagnostic réalisé par les autres méthodes.

b) *Réaction méïostagminique*

A titre de mémoire, on peut ajouter que la réaction méïostagminique d'Ascoli-Izar a été essayée par ce dernier avec succès, aussi bien avec le sérum de malades, qu'avec celui d'animaux artificiellement infectés de *M. melitensis*.

CONCLUSIONS

1° Le diagnostic clinique de la fièvre ondulante est, le plus souvent, impossible d'emblée, mais l'examen attentif et répété du malade doit mettre précocement sur la voie le clinicien persuadé de la possibilité de cette affection en tous lieux.

2° Les méthodes bactériologiques permettent d'arriver à une certitude complète, à condition d'être effectuées ponctuellement suivant les données récentes.

3° La recherche de l'agent pathogène dans le sang donne fréquemment des succès. Elle doit se faire pendant la période fébrile à l'acmé de l'accès.

4° La recherche du microcoque dans l'urine est vouée à un moindre succès. Elle doit se pratiquer à une période déjà avancée de la maladie. Son intérêt est surtout rétrospectif et prophylactique.

5° La recherche d'anticorps spécifiques dans le sérum est possible à toutes les périodes de la maladie (à l'exception toutefois des cinq ou six premiers jours) et encore pendant la convalescence.

6° La réaction agglutinante est la plus importante de toutes. Elle doit se faire avec le sérum inactivé et de nombreux échantillons de « melitensis », dont l'aggluti-

nabilité de chacun est parfaitement connue. En cas de réaction négative, on doit répéter l'essai sur du sérum non chauffé.

7° La réaction de fixation du complément est à employer lorsque la séro-agglutination est négative, ou pour confirmer un résultat discutable.

8° En cas de séro-diagnostic négatif, on doit recommencer quelques jours plus tard.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

ARLOING.

Vu :

LE DOYEN,

JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 23 décembre 1920.

Pour le Recteur et par délégation :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

ALBERT WADDINGTON.

BIBLIOGRAPHIE

Reports of the Commission for the investigation of Mediterranean Fever (London, 1905-1907).

ANGLADA J. (1912). — Recherches sur le séro-diagnostic de Wright. Examen de la propriété agglutinante du sérum de 10 malades atteints d'affections diverses (*C. R., Soc. Biol.*, LXXII).

— (1912). — Recherche de quelques conditions dans lesquelles peut se produire en clinique la séro-agglutination des *Micrococcus melitensis* (*Gaz. des Hôpitaux*).

AUCLAIR et BRAUN. — *Acad. des Sciences*, 27 déc. 1909.

ALDRIDGE. — (*Lancet*, mai 1898).

BASSETT-SMITH P. (1912). — The diagnosis and treatment of Undulant or Mediterranean Fever (*Journ. of Hyg.*).

— (1913). — A case of Para melitensis Fever (*Journ. of Trop. Med. and Hyg.*).

— (1914). — Recent research relating to Undulant or Mediterranean Fever. (*Trans. Soc. of Tropical Med. and Hyg.*).

BETTENCOURT N. — *Arquivos do Instituto Bacteriologico Camara Pestana*, t. IV, f. 2, juin 1914.

BENTLEY Ch. — Kala-Azar as an analogous disease to Malta Fever (*The Journal of Trop. Med.*, 1^{er} janvier 1903).

BENSIS. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 8 oct. 1905.

BIRT et LAMB. — *Lancet* 1899, vol. II.

— *The medical Review of Review*, 1899, n° 13.

- BORDET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, n° 6.
- BRAULT. — *Maladies des pays chauds*, 1898.
- La fièvre ondulante à Alger (*Arch. gén. de méd.*, nov. 1903).
- BRUCE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.
- CANTANI. — Ulteriore contributo sul valore della reazione agglutinante per la diagnosi della febbre di Malta (*Malaria et mal. d. paesi caldi*, t. v, f. II, mars-avril 1914).
- CANTALOUBE. — *La fièvre de Malte en France*. Maloine, Paris, 1910.
- CANTIERI. — Sulla lattoreazione per il micrococco melitense Semplificazione tecnica (*Policlinico*, 1912).
- CARRIEU M. et ANGLADA J. — Comment peut-on rendre moins incertaine la valeur diagnostique de la séro-réaction d'agglutinement du *M. melitensis*? (*Presse Méd.*, 1912).
- CONOR. — *Soc. de méd. mil. franç.*, 5 janvier 1911.
- CHARRIN et ROGER. — *Soc. de biol.*, 1889. C. R., t. IV, f. 910).
- CRAIG. — *American of medical sciences*, janv. 1903.
- CRITIEN. — Some observations on blood serum reaction in tuper and Med. fever in Malta. (*Journ. of trop. med. and Hyg.*, 1^{er} juin 1907).
- D'AMORE. — Sulla presenza di agglutinine parziali e coagglutinine nel siero di animalati immunizzati contre il Micrococco melitense (*Riforma medica*, 1908).
- EUZIÈRE et ROGER. — Grandeur et décadence de la séro-réaction de la Fièvre de Malte (*Gaz. hôpit.*, 20 février 1912).
- EYRE. — *Bibliographie of Mediterranean Fever*, 1857, 1907.
- EYRE J. — Mittelmeerfieber in Kolle und Wassermann (*Handb. d. path., Mikrooog.* II Aufl. Bd IV, 1912).
- EVANGELISTA. — Le pouvoir agglutinant du sérum des tuberculeux sur le *Coccus melitensis* (*Riforma med.*, 30 août 1909).
- FINZI G. — Sero-diagnosi et agglutinine nella septicemia di Bruce (*Pathologica*, t. XI, juin 1919).

- GARDON. — Etude de la séro-réaction de la fièvre de Malte (Th., Montpellier 1905-1906).
- GILLOT. — De la double séro-réaction (*Bull. méd. de l'Algérie*, 1905, n° 375).
- LUTICELLI. — Contribution à l'étude de l'infection expérimentale par le melitensis. Considérations sur la spécificité des anticorps (*Riforma med.*, 12 juillet 1909, p. 757).
- MARTEL, TANON et CHRÉTIEN. — La valeur de l'agglutination du M. melitensis par le sérum sanguin, en particulier chez les chèvres (*Presse médicale*, 1913).
- MISSIROLI A. — La fissazione del complemento nella febbre mediterranea (*Policlinico*, 1912).
- NÈGRE L. — Sur l'agglutination du Micrococcus melitensis par les sérums normaux (*C. R. Soc. Biol.*, LXIX, 1910).
- NÈGRE et RAYNAUD M. — Sur l'agglutination du M. melitensis par les sérums humains (*C. R. Soc. Biol.*, 1911).
- Etude sur l'agglutinabilité des différentes races de melitensis (*C. R. Soc. Biol.*, 1912).
 - Melitensis et Paramelitensis. *Ibid.*
 - Identification des Paramelitensis par l'épreuve de la saturation des agglutinines. *Ibid.*
 - Paramelitensis et Paramelitococcie. (*Revue d'hyg.*, 1913).
 - Chauffage du sérum dans le séro-diagnostic de la fièvre ondulante (*Bull. soc. path. exot.*, avril 1919).
 - Race de M. paramelitensis isolée par hémoculture (*Bull. soc. path. exot.*, t. XII, avril 1919).
- POLLACI. — La reazione agglutinante et l'emo batterioscopice nella diagnosi delle febbre mediterranea (*Palermo*, 1919).
- SAISSAWA. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 28 décembre 1911.
- SERGEANT Edm. — La fièvre méditerranéenne d'après les travaux récents (*Rev. d'hyg.*, 1910).
- SERGEANT Ed., GILLOT V. et LEMAIRE G. — *Annales Institut Pasteur*, t. XXII, avril 1908, p. 205).

VALLET et RIMBAUD L. — Etude expérimentale de l'agglutination du *M. melitensis*. Sa valeur diagnostique (*Arch. méd. exp.*, 1913).

VIGANO L. — Die Thermopräzipitinreaktion des Maltafiebers (*Centralbl. f. Bakt.*, LXX, 1913).

